

③



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

**0 305 902
A2**

②

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 88113894.5

⑤ Int. Cl.⁴: A61K 31/245 , A61K 31/375 ,
/(A61K31/375,31:245,31:165,
31:195)

② Anmeldetag: 25.08.88

③ Priorität: 01.09.87 DE 3729201
12.01.88 DE 3800637

⑦ Anmelder: Tetzner, Volkmar, Dr.-Ing.Dr.jur.
Van-Gogh-Straße 3
D-8000 München 71(DE)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.03.89 Patentblatt 89/10

⑧ Erfinder: Der Erfinder hat auf seine Nennung
verzichtet

⑥ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

⑨ Arzneimittel.

⑩ Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das ein
Gemisch von Procain und Lidocain enthält und zur
Absenkung eines erhöhten Cortisol-Spiegels sowie
zur Behandlung von AIDS bestimmt ist.

EP 0 305 902 A2

BEST AVAILABLE COPY

Xerox Copy Centre

Arzneimittel

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Absenkung eines erhöhten Cortisol-Spiegels sowie zur Behandlung von AIDS.

In der medizinischen Literatur der letzten Jahre werden erhöhte Cortisol-Spiegel als Ursache vieler Gesundheitsstörungen und Krankheiten mit bislang unbekannter Ursache genannt. Weiter ist bekannt, daß Cortisol als Immunsuppressor wirkt (vgl. Ullmann, 4. Auflage, Band 13, S.47 ff.; Sapse A.T., Medical Hypothesis, Vol.13, 31-44, 1984; Da Prato R.A., Rothschild J., The AIDS-Virus as an opportunistic organism inducing a state of chronic relative cortisol excess, Medical Hypothesis Nov. 1988, 153-266).

Durch Cortisol wird insbesondere die körpereigene Produktion von Interferonen unterdrückt. Weiterhin werden selektiv die T-Lymphozyten beeinflusst und der Spiegel der T-Helferzellen reduziert, während der Spiegel der T-Suppressor-Zellen erhöht und die Produktion von natürlichen Killer-Zellen unterdrückt wird. All diese von Cortisol ausgelösten Reaktionen führen zu einer Unterdrückung von Teilen des Immunsystems.

Von den zahlreichen Symptomen, die bei erhöhtem Cortisol-Spiegel auftreten können, seien beispielsweise Depression, Angst, Spannungszustände, Melancholie, Unruhe, Schwindel und Nervosität genannt.

Zu den durch erhöhte Cortisol-Spiegel verursachten Krankheiten gehören beispielsweise Angina pectoris, Colitis ulcerosa, Parkinsonismus, Ulcus duodeni et ventriculi, Anorexia nervosa und Virusinfektionen. Chronisch erhöhte Cortisol-Spiegel bewirken ferner ein vorzeitiges Altern.

Aus der medizinischen Literatur geht ferner hervor, daß erhöhte Cortisol-Spiegel das Resultat von Stress-Belastungen sind, weshalb Cortisol auch das "Stress-Hormon" genannt wird. Unter Stress-Bedingungen wird rund die 10-fache Menge Cortisol produziert, ein im heutigen Leben alltäglicher Vorgang. Diese unter Stress ausgeschütteten Cortisol-Mengen entsprechen bis zu 100 mg und mehr pro Tag an Cortisol. Welche negativen Wirkungen solche Cortisol-Mengen aufweisen, ist ebenfalls bekannt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zu schaffen, das in der Lage ist, erhöhte Cortisol-Spiegel im Körper zu senken, und das für die Behandlung von AIDS geeignet ist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bei den der Erfindung zugrundeliegenden Versuchen hat sich gezeigt, daß durch ein Gemisch

von Procain und Lidocain in kurzer Frist ein zuvor erhöhter Cortisol-Spiegel um ca. 80 % abgesenkt wird. Überraschenderweise wirkt die Kombination beider Bestandteile dahingehend, daß der sonst übliche enzymatische Abbau, der etwa zwanzig Minuten dauert, auf mehrere Stunden verlängert wird. Die Hydrolyse im menschlichen Serum wird also bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain und Procain verzögert. Dabei liegen zweckmäßig beide Stoffe als Hydrochloride vor.

Die gleichzeitige Gabe von Lidocain und Procain hat noch einen weiteren Vorteil: Procain ist ein nervocerebrales Stimulans, da es als Monoaminoxidase-Hemmer wirkt. Es erhöht ferner die Sauerstoffutilisation durch die Gehirnzellen, und sein Abbauprodukt, das Diäthylaminoethanol, wirkt als Zellmembranstabilisator.

Nun vertragen nicht alle Personen Procain, das bei manchen Patienten zu Übelkeit, Magenbeschwerden, Herzjagen usw. führen kann. Die gleichzeitige Gabe von Procain und Lidocain vermeidet diese unerwünschten Nebeneffekte, ebenso eine zu starke neurocerebrale Stimulierung, die häufig zu Schlaflosigkeit führt.

Lidocain trägt wesentlich zur Senkung eines zuvor erhöhten Cortisol-Spiegels bei. Es wirkt hierbei als mildes Sedativum und beseitigt Angst und Spannungen.

Gemäß einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung wird dem Gemisch von Procain und Lidocain Ascorbinsäure zugegeben, die bei oralen Gaben die Verträglichkeit erhöht und bei parenteraler Gabe den pH-Wert des Gewebes erniedrigt, womit die Hydrolyse von Lidocain und Procain weiter verzögert wird. In der gleichen Richtung wirkt auch die Zugabe von Pantothensäure. Bei Zumischung der beiden Vitamine kommt es sogar zur Bildung gewisser Komplexe, die ebenfalls stabilisierend wirken.

Eine weitere zweckmäßige Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß das Gemisch außer Procain und Lidocain zusätzlich einen aus den Peyer'schen Plaques hergestellten Organextrakt enthält.

Zur oralen Anwendung kann das erfindungsgemäße Arzneimittel beispielsweise derart hergestellt werden, daß zu 10 g Ascorbinsäure 2 g Procainhydrochlorid, 2 g Lidocainhydrochlorid und 1 g Pantothensäure-Salz (Ca- oder Na-Salz) zugemischt werden und das Gemisch anschließend in 100 ml verrieben wird. Anschließend wird das Gemisch in vorzugsweise dünndarmlösliche Kapseln derart abgefüllt, daß jede Kapsel 100 mg Procainhydrochlorid und 100 mg Lidocainhydrochlorid zusammen mit den anderen Bestandteilen enthält.

BEST AVAILABLE COPY

Zur parenteralen Anwendung wird zweckmäßig ein Gemisch von 3 ml 2%iger Procainhydrochloridlösung und 3 ml 2%iger Lidocainhydrochloridlösung 1 g Ascorbinsäure, gelöst in 2 ml Wasser, und 250 mg Pantothenol, gelöst in 1 ml Wasser, zugemischt. Hierbei können ferner noch 1 ml einer 20%igen wässrigen Magnesiumchloridlösung zugemischt und jeweils 10 ml der Gesamtmischung parenteral injiziert werden.

Ein weiteres Ausführungsbeispiel sieht vor, je 100 mg lyophilisiertem Trockenorganextrakt aus den Peyer'schen Plaques 10 ml 2%ige Lidocainhydrochloridlösung und 10 ml 2%ige Procainhydrochloridlösung zuzumischen. Es können ferner zusätzlich 500 mg Ascorbinsäure pro Injektion zugemischt werden.

Eingehende Untersuchungen ergaben ferner, daß das erfindungsgemäße Arzneimittel, insbesondere die Kombination von Procain, Lidocain und einem lyophilisierten Gesamtextrakt der Peyer'schen Plaques, mit Erfolg bei AIDS-Kranken, insbesondere der Grade Walter Reed 1 bis 3, angewendet werden kann.

sung 1 g Ascorbinsäure, gelöst in 2 ml Wasser, und 250 mg Pantothenol, gelöst in 1 ml Wasser, zugemischt werden.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß noch 1 ml einer 20%igen wässrigen Magnesiumchloridlösung zugemischt und jeweils 10 ml der Gesamtmischung parenteral injiziert werden.

9. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich einen aus den Peyer'schen Plaques hergestellten Organ Gesamtextrakt enthält.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß je 100 mg lyophilisiertem Trockenorganextrakt aus den Peyer'schen Plaques 10 ml 2%ige Lidocainhydrochloridlösung und 10 ml 2%ige Procainhydrochloridlösung zugemischt werden.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich 500 mg Ascorbinsäure pro Injektion zugemischt werden.

Ansprüche

1. Arzneimittel zur Absenkung eines erhöhten Cortisol-Spiegels sowie zur Behandlung von AIDS, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Gemisch von Procain und Lidocain enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 50 % Procain und 50 % Lidocain enthält.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch zusätzlich Ascorbinsäure enthält.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch weiterhin Pantothenensäure enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur oralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zu 10 g Ascorbinsäure 2 g Procainhydrochlorid, 2 g Lidocainhydrochlorid und 1 g Pantothenensäure-Salz (Ca- oder Na-Salz) zugemischt werden und das Gemisch anschließend innig verrieben wird.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch eine Abfüllung des Gemisches in vorzugsweise dünndarmlöslichen Kapseln, wobei jede Kapsel außer den übrigen Bestandteilen 100 mg Procainhydrochlorid und 100 mg Lidocainhydrochlorid enthält.

7. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur parenteralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gemisch von 3 ml 2%iger Procainhydrochloridlösung und 3 ml 2%iger Lidocainhydrochloridlösung

BEST AVAILABLE COPY